

FIGUUR 1:
PET/CT VAN EEN ANEURYSMA VAN DE AORTA ABDOMINALIS



onderzoek gefinancierd door het Fonds

Groeimechanismen van aorta-aneurysmata

Dokter Pierre Stenier, medisch journalist

Professor Sakalihan, directeur van het CREDEC (Centre de Recherche du Département de Chirurgie), is hartchirurg aan het Centre Hospitalier Universitaire du Sart Tilman (Universiteit Luik) en is een wereldwijd erkende specialist van aorta-aneurysmata. We ontmoeten hem: een mooie gelegenheid om deze pathologie beter te leren kennen.

ONS HART. Professor Sakalihan, u hebt al lang belangstelling voor aorta-aneurysmata, aangezien uw eerste publicaties rond dit thema dateren uit begin de jaren '90. Doet u nog steeds onderzoek rond dit thema?

Prof. Sakalihan. Mijn onderzoek draait al jarenlang rond de mysterieuze pathologie van de aorta-aneurysmata. Die pathologie is complexer dan men op het eerste gezicht zou denken. Aneurysma van de abdominale aorta (AAA) is een belangrijke en nochtans vermijdbare oorzaak van overlijden bij ouderlingen. In de westerse wereld ligt de mortaliteit van AAA rond 1,3% van alle sterfgevallen bij personen tussen 65 en 85 jaar.

Het risico van ruptuur neemt toe met de diameter van de AAA. Dat is de reden waarom we interesse hebben voor de mechanismen die tussenkomen in de groei van AAA's, en voor etiologische factoren. Op weefselvlak bestaat de extracellulaire matrix van de aortawand voornamelijk uit twee proteïnen: elastine en collageen. Die zijn respectievelijk verantwoordelijk voor de elasticiteit en de mechanische weerstand, die twee fundamentele eigenschappen zijn voor aanpassing aan de druk en de vervormingen teweeggebracht door het bloed bij elke hartslag. Het aftakelen

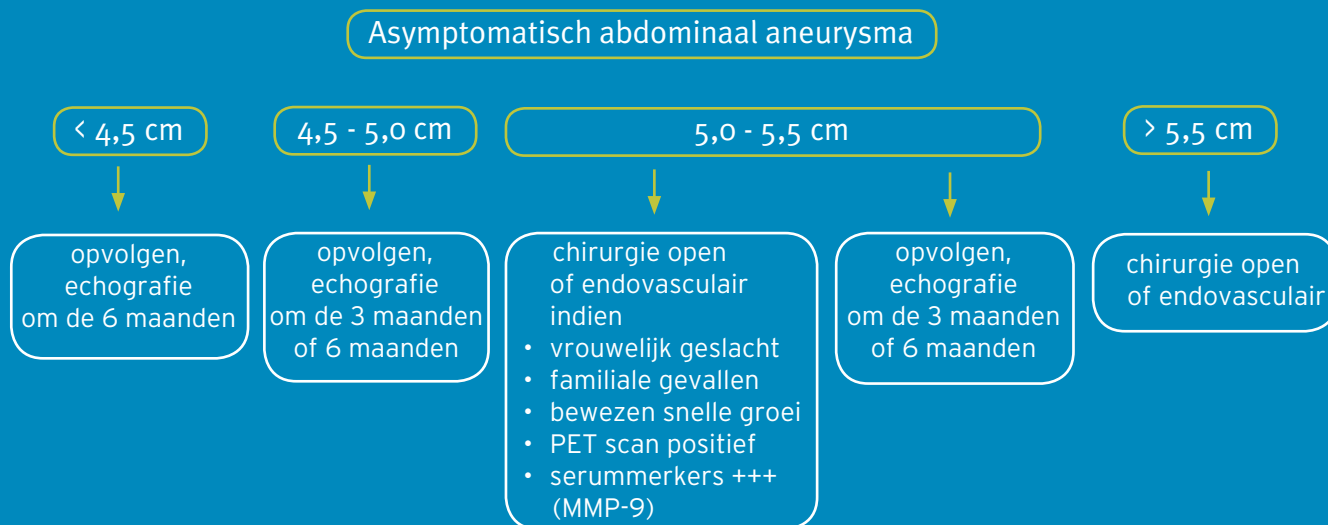
van elastine leidt tot het verschijnen van een aneurysma, en de destructie van het collageen is verantwoordelijk voor de ruptuur. De onderlinge verhouding van beide proteïnen in de aortawand is een uitleg voor het verschil in beide geslachten, met veel vaker aneurysmata bij mannen (minder elastine) en naar verhouding vaker ruptuur bij vrouwen (minder collageen). Het is een frequente pathologie die 4% van de 65-plussers betreft. In 95% van de gevallen is het aneurysma gelegen ter hoogte van de aorta abdominalis. Anderzijds hebben we besloten de evolutie van aortadissectie te bestuderen. Momenteel voeren we een studie uit over functionele beeldvorming en over biologische markers van aneurysma dissecans van de aorta.

O.H. Kan je aneurysmata opsporen?

Prof. S. Een aneurysma kan je vrij gemakkelijk opsporen via een eenvoudige echografie, maar aangezien het vaak niet symptomatisch is, gebeurt het vaak dat je het slechts opspoort wanneer er ruptuur optreedt. Die is fataal in 60 à 80% van de gevallen, vaak zelfs nog vóór de patiënt het hospitaal bereikt. Het kan ook per toeval ontdekt worden tijdens een onderzoek om een andere reden.

Als aanvulling op ons fundamenteel onderzoek hebben we een systematische screening van AAA's uitgevoerd in een populatie mannen tussen 65 en 75 jaar, in de stad Luik. Tijdens de periode 1995 - 1996 werden 1764 mannen geboren in 1920 of 1930 uitgenodigd om een abdominale echografie te ondergaan. In die studie constateerden we dat de prevalentie van AAA's (3,8%) gelijk is op die van andere studies, waar ze tussen 3 en 4% ligt, in populaties ouder dan 60 jaar. De incidentie van hypertensie en tabaksgebruik

FIGUUR 2: VOORSTEL TOT BEHANDELING VAN ASYMPTOMATISCH ABDOMINAAL ANEURYSMA



Sakalihasan N. et al. Lancet 2005; 365: 1577-1589.

lagen significant hoger in de AAA-groep.

O.H. Is het mogelijk na te gaan welke aneurysmata gevaarlijk zijn en dus tot ruptuur kunnen leiden?

Prof. S. Bij mannen is de normale diameter van de aorta 18 tot 22 mm. Wanneer de diameter hoger ligt dan 30 mm, wordt ervan uitgegaan dat de dilatatie pathologisch is en raadt men regelmatige opvolging aan om via echografie de evolutie van het aneurysma en zijn uitbreiding te volgen. Wanneer de diameter van het aneurysma 55 mm bereikt, raadt men momenteel een chirurgische ingreep aan, want hoe groter het aneurysma, hoe groter het ruptuurrisico. Dit gezegd zijnde, niet alle grote aneurysmata vertonen ruptuur, en omgekeerd zie je soms ruptuur van kleine aneurysmata. De identificatie van gevaarlijke aneurysmata is het doel van ons onderzoek sinds vele jaren.

Om in vivo de lokalisatie van de enzymatische activiteit aan te tonen in een aneurysmale aortawand gebruiken we Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT). Met 18FDG, een glucose-analoog gemarkeerd met een fluorisotoop zichtbaar met PET, kunnen we het regionale glucidenmetabolisme evalueren. Deze techniek wordt veel gebruikt, onder meer om de aanwezigheid aan te tonen van een neoplastisch infiltraat, maar ook voor granulomateuze inflammatoire reacties en weefsels geïnfilteerd door macrofagen. Zo hebben we in 2002 een PET-CT uitgevoerd met 18FDG bij 26 patiënten met een AAA. De 10 patiënten waarvan de PET-scan positief was, vertoonden ook een recente toename van de afmetingen van hun AAA, tekens van fisuur, of zelfs dreigende ruptuur. Het zijn dus de aneurysmata gekenmerkt door een belangrijke inflammatoire activiteit

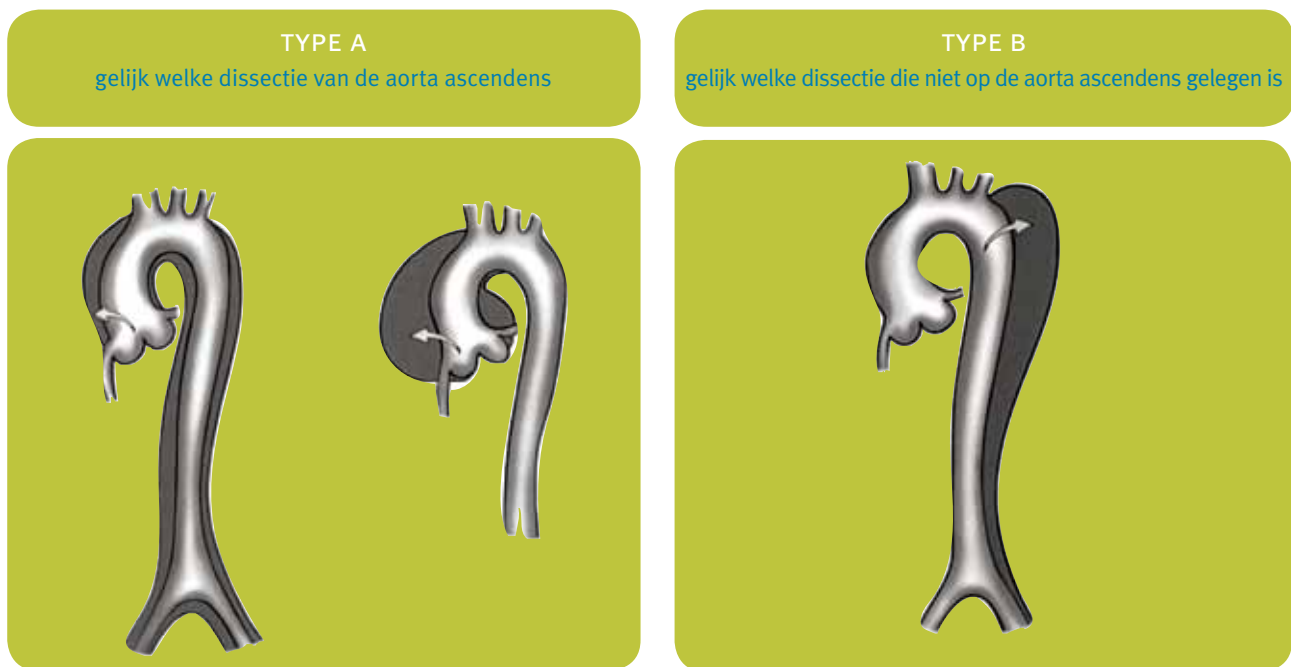
die wordt aangetoond via PET-CT die de grootste kans op ruptuur vertonen (figuur 1, vorige pagina). Positiviteit van de aortawand tijdens PET-CT-onderzoek bij een patiënt verwezen voor aneurysma van de aorta abdominalis betekent voor ons dus een factor die de operatieve indicatie versterkt (figuur 2).

Anderzijds hebben we de correlatie bestudeerd tussen de captatie van FDG en de histologische gegevens van de aneurysmale aortawand. Histologische analyse van alle coupes wijst op een inflammatoire reactie, vooral ter hoogte van de adventitia, en veel minder ter hoogte van de media. De lumenale zone van de trombus bevat eveneens inflammatoire cellen. Immunohistologie bevestigt vooral de aanwezigheid van macrofagen. Hun preferentiële lokalisatie is echter de adventitia van de aneurysmale aortawand. We hebben een significante correlatie vastgesteld tussen een positieve PET-scan en de aanwezigheid van leukocyten aan het oppervlak van de trombus en ter hoogte van de aortawand, intenser ter hoogte van de adventitia. Het probleem is dat niet alle hospitalen over een toestel beschikken voor dit type onderzoek. Anderzijds is het een heel duur onderzoek. Wij hebben onze studies kunnen uitvoeren dankzij een Europees krediet: «Fighting Aneurysm Disease» EU-FP7-HEALTH (200647).

O.H. Wat is een aneurysma dissecans?

Prof. S. Aneurysma dissecans van de aorta is het scheuren of scheiden van de blaadjes die de wand uitmaken van deze dikke arterie die vertrekt van het hart en het bloed verspreidt in gans het lichaam, eerst in craniale richting, vervolgens via een bocht naar beneden, langs de wervelkolom. Het gaat om een dissectie van type A wanneer het aneurysma gele-

FIGUUR 3: DE VERSCHILLENDE SOORTEN DISSECTIE VOLGENS DE STANFORD CLASSIFICATIE



gen is in de aorta ascendens en om een dissectie van type B wanneer het gaat om de aorta descendens (fig. 3).

O.H. Wat gebeurt er precies?

Prof. S. Het bloed vernietigt de binnenwand (de intima) en dringt onder druk in de media (middenwand). Zo ontstaat een scheiding tussen twee lagen van de aortawand. Die scheiding is van variabele lengte maar kan gans de lengte van de aorta betreffen. Het bloed keert soms terug in de bloedsomloop in de aorta een stuk verderop via een tweede opening: een distale terugkeeropening. De dissectie van de aorta leidt dus tot het ontstaan van twee kanalen: de oorspronkelijke bloedbaan, waar het bloed in normale omstandigheden circuleert, en de nieuwe bloedbaan ontstaan door de dissectie van de arteriële wand.

Het grote risico is de ruptuur van de buitenwand van de aorta als gevolg van de druk. Deze ruptuur veroorzaakt een belangrijke hemorrhagie die meestal fataal is voor de patiënt. Soms organiseert het hematoom zich en wordt het progressief vervangen door resistent fibreus weefsel.

Symptomen van dissectie van de aorta treden plots op. Meestal gaat het om pijn in de borst of de rug, met een gevoel van migratie van de pijn naar beneden. De andere klinische tekens staan in verband met de mogelijke verwikkelingen van de dissectie: malaise, ademnood, shocktoestand, hemorrhagie, enz.

O.H. Bestaat er een behandeling voor?

Prof. S. We weten dat het een ernstige pathologie is, waarbij je snel specifiek therapeutisch moet ingrijpen, in functie van de pathologische toestand van de patiënt en de bijbeho-

rende vasculaire gebeurtenissen.

Overbrengen in een gespecialiseerd milieu is een must. In een eerste tijd tracht je de pijn te onderdrukken met krachtige analgetica (morphine en aanverwante stoffen). Je kunt ook arteriële hypotensie veroorzaken om het risico van extensie van de scheur en ruptuur van het bloedvat te verminderen.

De operatieve indicatie is de regel bij *dissectie van type A op de aorta ascendens*, gezien het vitale risico. De ingreep bestaat uit het vervangen van de aorta ascendens door een dacronprothese via opening van de thorax; dit gebeurt met extracorporele circulatie. Het gaat om een belangrijke ingreep, met een niet te verwaarlozen mortaliteit.

Indien het aneurysmale letsel de aorta descendens treft, zijn er twee mogelijke chirurgische ingrepen: vervanging langs open weg (zoals voor het aneurysma dissecans van de aorta ascendens), of herstel via endovasculaire weg. In dit laatste geval wordt een endovasculaire prothese in stof rond een metaalskelet binnen het aneurysma geplaatst aan de hand van een katheter via de arteria femoralis. Je plaatst die prothese met als doel te verhinderen dat de bloeddruk direct inwerkt op de aneurysmawand. De ingreep gebeurt onder algemene anesthesie en duurt een à drie uur. In sommige gevallen kan de ingreep onder lokale anesthesie plaatsvinden. Toch kan de procedure slechts worden uitgevoerd wanneer het aneurysma anatomische kenmerken heeft die het zich vastklampen op de prothese vóór en achter het letsel mogelijk maken, zonder verstoring van de bloedsomloop.

Bij *aneurysma dissecans van type B* (aorta descendens) wordt eerder een medische behandeling aangeraden, met als doel een acute pathologie om te vormen tot een chroni-

sche, mits aangepaste opvolging.

O.H. Kunt u met eenvoudige bewoordingen de grote lijnen van uw onderzoek voor onze lezers schetsen?

Prof. S. We trachten de metabole activiteit te evalueren, vooral de inflammatoire haarden in de aortawand. Die zijn predictief voor mogelijk ruptuur, in een context van dissectie van de aorta die niet noodzakelijk een open chirurgische ingreep vergt. Het doel van dit onderzoek is dubbel:

- identificatie van biologische merkers (een biomerker is een meetbaar biologisch kenmerk gebonden aan een al dan niet normaal proces, wat toelaat een biologische respons te objectiveren)
- validatie van functionele beeldvormingmethoden waarmee ongunstige evolutie van dissectie van de aorta kan worden voorspeld; zo kan je beter de onderliggende fysiopathologische mechanismen begrijpen en bijgevolg een betere opvang verzekeren van de patiënt, liefst is een preklinisch stadium, dat wil zeggen in een preventieve context.

Met dat doel voor ogen onderwerpen we de patiënt met een aneurysma dissecans van de aorta aan functionele scanners (PET-CT) en aan meting van biomerkers voor coagulatie/fibrinolyse. We trachten ook nieuwe mogelijke merkers te identificeren door na te kijken of het mogelijk is een correlatie te maken tussen de beeldvormingstechniek en de aanwezigheid van specifieke moleculen die wijzen op sterke metabole activiteit ter hoogte van de met PET-CT gevonden zones. We hopen zo een specifieke risico-index op te stellen voor onstabiele aneurysmata die kunnen ruptureren.

Het Departement Cardiovasculaire Chirurgie van het Centre Hospitalier de l'Université de Liège (CHU Sart Tilman) ontvangt jaarlijks ongeveer 20 patiënten met een aneurysma van type A en een ongeveer gelijk aantal patiënten met een aneurysma van type B en +/- 200 aorta-aneurysmata. Een studie die momenteel wordt uitgevoerd in de Dienst Cardiovasculaire Chirurgie betreft gevallen van aneurysma dissecans van de aorta. Drieëntwintig patiënten zijn al geïncorporeerd in het experimentele protocol, uiteraard na het ondertekenen van een 'informed consent'. Alle personen die aan de studie deelnemen zullen gedurende 3 jaar opgevolgd worden, met controleonderzoeken na 3, 12, 24 en 36 maanden, met diverse onderzoeken met beeldvorming (PET-CT) en biologie, o.a. opsporen van biomerkers en genomonderzoek bij familiale vormen van de aandoening.

Anderzijds is het bekend dat 25 à 30% van de patiënten met een aneurysma dissecans van de aorta een genetische voorbeschiktheid hebben, die men dus terugvindt bij sommige van hun familieleden. Een van de doelstellingen van de studie is bij tot dragen tot een betere kennis van

dit aspect van de aandoening, door gebruik te maken van recente technieken van genoomsequencing. De expressie van sommige genen die in verband staan met remodeling en onderhoud van de aortawand is verschillend in zones met een sterke metabole activiteit van het aneurysma, en dat is dus een goede piste voor onderzoek.

O.H. Betekent het uitvoeren van een dergelijke studie een belangrijke werklast?

Prof. S. Na meer dan 27 jaar arbeid, met aandacht gaande van klinische observatie van patiënten met een AAA en soms ruptuur, over wijzigingen van de extracellulaire matrix van de aneurysmawand, tot fysiopathologische mechanismen die hiervoor verantwoordelijk zijn en het gebruik van nieuwe beeldvormingmethoden (PET-scan), hebben we ook bijgedragen aan een multicentrische studie over het genoom van patiënten die drager zijn van een al dan niet dreigend AAA.

Sinds de operatio princeps van Dubost in 1953, waren 60 jaar nodig voor de verfijning van de operatieve technieken en indicaties, van de reanimatie en de diagnostische modi. Het doel was totnogtoe het overlijden van de patiënt te verhinderen door ruptuur van het AAA, dankzij een chirurgische ingreep of een endovasculaire prothese. Ons werk gaat steeds verder. De volgende stap betreft nu het gebruik van farmacologische middelen om de ontwikkeling van AAA's te verminderen of te stoppen bij genetisch voorbeschikte personen. De taak van de wetenschappelijke gemeenschap zal erin bestaan niet alleen ruptuur van het aneurysma te voorkomen, maar, meer fundamenteel, het optreden en groeien ervan.

Dit alles betekent inderdaad een belangrijke werklast.

Ik maak van de gelegenheid gebruik om mijn dank te uiten aan het Fonds voor Hartchirurgie om zijn kostbare steun om dit onderzoek tot een goed einde te brengen. ■